



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 471/08, A61K 31/551, A61P 25/00 // (C07D 471/08, 243:00, 221:00)		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/58311
			(43) Date de publication internationale: 5 octobre 2000 (05.10.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00697 (22) Date de dépôt international: 21 mars 2000 (21.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/03934 30 mars 1999 (30.03.99) FR (71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): GALLET, Thierry [FR/FR]; 105, boulevard de Palaiseau, F-91120 Palaiseau (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 201, chemin de la Draille, F-34980 Montferrier sur Lez (FR). LARDENOIS, Patrick [FR/FR]; 18, rue Varengue, F-92340 Bourg-La-Reine (FR). LOCHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton (FR). NEDELEC, Alain [FR/FR]; 97, rue Victor-Hugo, F-92700 Colombes (FR). (74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE-4-CARBOXYLATE AND CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PRODUCTION AND USE THEREOF IN THERAPEUTICS (54) Titre: DERIVES DE 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE-4-CARBOXYLATES ET CARBOXAMIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE			
<div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>			
(57) Abstract Compounds of general formula (I) wherein X represents an oxygen atom or a group of formula NZ wherein Z represents a hydrogen atom or an alkyl group, n represents a number 0, 1 or 2, and R ₁ , R ₂ , R ₃ , R ₄ and R ₅ each represent a hydrogen or halogen atom or a group of trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy, phenoxy ou phenyl which is optionally substituted by a halogen atom or a group of trifluoromethyl, cyano, hydroxy, alkyl ou alkoxy, or R ₂ and R ₃ form together a group of formula -OCH ₂ O- or CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -. The inventive compounds can be used in therapeutics.			
(57) Abrégé Composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou un groupe de formule NZ dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, n représente le nombre 0, 1 ou 2, et R ₁ , R ₂ , R ₃ , R ₄ et R ₅ représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, alkyle, alcoxy, phénoxy ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, alkyle ou alcoxy, ou bien encore R ₂ et R ₃ forment ensemble un groupe de formule -OCH ₂ O- ou CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -. Application en thérapeutique.			

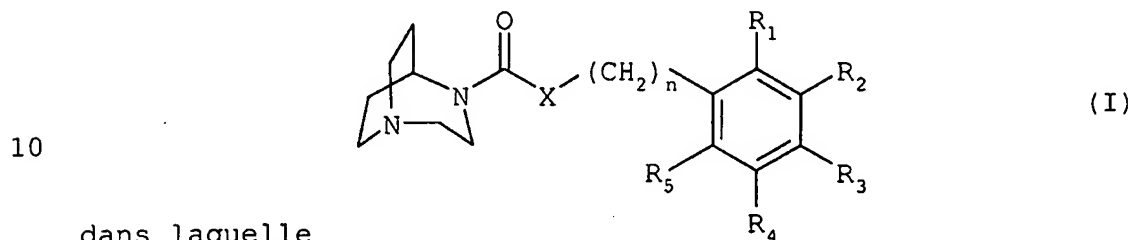
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Dérivés de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylates et -carboxamides, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I)



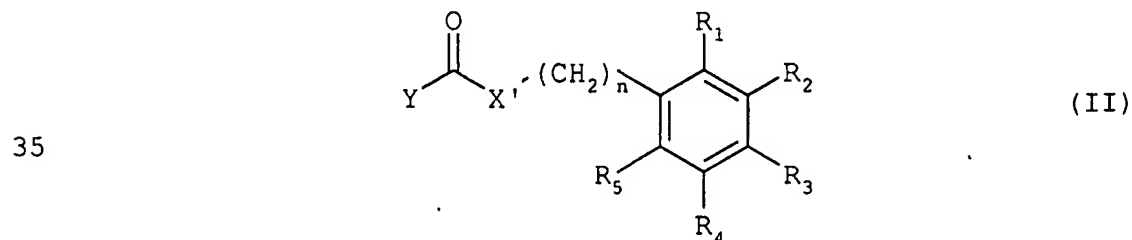
dans laquelle

- X représente un atome d'oxygène ou un groupe de formule NZ dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un
- 15 groupe (C₁-C₆)alkyle,
- n représente le nombre 0, 1 ou 2, et
- R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe
- trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy,
- 20 (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, phénoxy ou phényle
- éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un
- groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle ou
- (C₁-C₆)alcoxy, ou bien encore R₂ et R₃ forment ensemble un
- groupe de formule -OCH₂O- ou -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

25

Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

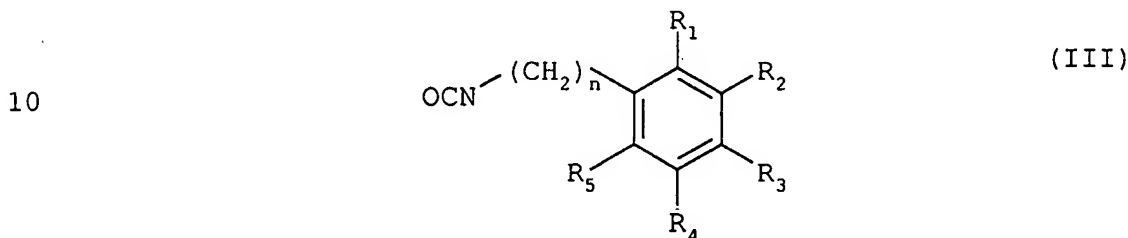
- Pour préparer les composés de formule générale (I) on peut
- 30 faire réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane avec un
- composé de formule générale (II)



dans laquelle n, R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis ci-dessus, X' représente un atome d'oxygène ou un groupe de

formule N-alkyle et Y représente un atome d'halogène, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine.

Pour préparer les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe NH, on peut faire réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane avec un isocyanate de formule générale (III)



15 dans laquelle n, R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis ci-dessus, dans des conditions identiques à celles décrites ci-dessus.

Le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrit dans *J. Med. Chem.* (1993) **36** 2311-2320.

20 Les composés de formules générales (II) et (III) sont disponibles dans le commerce, ou peuvent être préparés selon toutes méthodes connues.

25 Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus. Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

30 Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

35 Exemple 1 (Composé N°2).

1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylate de 4-bromo-phényle.

Dans un ballon tricol de 50 ml, on introduit 0,379 g (3,0

mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 0,84 ml (6,0 mmoles) de triéthylamine dans 5 ml de dichlorométhane, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute, goutte à goutte, 0,730 mg (3,1 mmoles) de chloroformiate de 4-bromophényle
5 en solution dans 3 ml de dichlorométhane et on maintient l'agitation à 0°C pendant 10 min.

On lave le milieu réactionnel à l'eau, on lave la phase aqueuse deux fois au dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée de
10 chlorure de sodium, on sèche et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniac. On obtient un produit brut que l'on triture dans l'éther diisopro-
15 pylique.

On obtient ainsi 0,77 g de produit pur sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 115-116°C.

20 Exemple 2 (Composé N°8)

Bromhydrate de N-phényl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxamide (1:1).

Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,378 g (3,0
25 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane en solution dans 10 ml d'acétonitrile, on ajoute à 3°C une solution de 0,358 g (3,0 mmoles) d'isocyanatobenzène dans 2 ml d'acéto-
nitrile et on agite le milieu réactionnel pendant 10 min à température ambiante.

30 On évapore le solvant sous pression réduite pour obtenir un solide que l'on dissout dans 30 ml d'éthanol et que l'on traite avec 0,53 ml d'une solution d'acide bromhydrique 5,7 M dans l'acide acétique à 50°C. On filtre le précipité qui se forme et on le lave deux fois avec de l'éthanol.

35 On obtient ainsi 0,649 g de produit sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 229-231°C.

Exemple 3 (Composé N°10).

Bromhydrate de *N*-méthyl-*N*-phényl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxamide (1:1).

- 5 Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,69 ml (1,31 mmole) d'une solution de phosgène à 20% dans le toluène diluée par addition de 4 ml de toluène et on refroidit la solution à 0°C. On ajoute une solution de 0,127 g (1,12 mmole) de *N*-méthylaniline et 0,11 ml de pyridine dans 4 ml
- 10 de toluène pendant 10 min et on laisse sous agitation magnétique pendant 30 min à 0°C.
- On ajoute 10 ml d'eau glacée et on sépare la phase organique. Dans un ballon tricol de 25 ml, on verse cette solution sur une suspension contenant 0,15 g (1,12 mmole)
- 15 de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane dans 0,11 ml de pyridine et on agite le mélange pendant 30 min.
- On ajoute 10 ml de chloroforme, on lave la solution obtenue avec 15 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 M, on évapore le solvant et on purifie le résidu par
- 20 chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et diéthylamine.
- On obtient 0,31 g de produit que l'on reprend dans 5ml d'éthanol, on ajoute 0,109 ml d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique, on dilue le milieu par addition de
- 25 5 ml d'éther diisopropylique et on recueille le précipité par filtration.
- On obtient ainsi 0,387 g de produit sous forme de solide blanc.
- Point de fusion : 292-293°C.

30

Exemple 4 (Composé N°11).

Bromhydrate de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylate de [1,1'-biphényl-4-yle] (1:1).

- 35 4.1. Chloroformiate de [1,1'-biphényl-4-yle].
- Préparation selon la méthode décrite dans *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1967).
- Dans un ballon tricol de 50 ml on introduit 2,00 g (11,75 mmoles) de [1,1'-biphényl]-4-ol en suspension dans 50 ml de

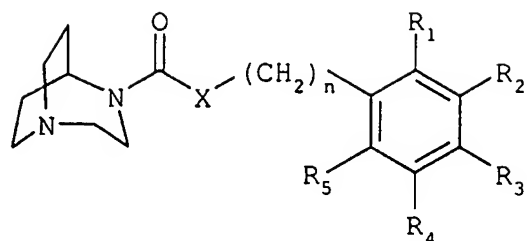
dichlorométhane, on ajoute par portions 0,47 g (11,75
mmoles) d'hydruure de sodium à 60% dans l'huile minérale, et
on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient un
solide blanc que l'on ajoute en 1 h à 6,84 ml (12,92
5 mmoles) d'une solution de phosgène à 20% dans le toluène à
30°C et on laisse en contact pendant 3 h.
On évapore le solvant sous pression réduite, on triture le
résidu dans de l'éther de pétrole, on filtre pour retirer
les minéraux et on évapore le solvant sous pression
10 réduite.
On obtient ainsi 0,89 g de produit brut.
Point de fusion : 36 °C.

4.2. Bromhydrate de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-
15 carboxylate de [1,1'-biphényl-4-yle] (1:1).
Dans un ballon tricol de 50 ml on introduit 0,15 g (1,19
mmole) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 0,33 ml (2,38
mmoles) de triéthylamine en solution dans 10 ml de
chloroforme, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute
20 ensuite, en 10 min, le chloroformiate obtenu précédemment
en solution dans 10 ml de chloroforme. On agite à 0°C
pendant 10 min avant de laisser la température monter
jusqu'à l'ambiante et on laisse à température ambiante
pendant 18 h.
25 On ajoute 15 ml de soude 1 M et on extrait au chloroforme.
On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie
le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en
éluant avec un mélange 98/2/0,2 puis 96/4/0,4 de chloro-
forme, méthanol et diéthylamine.
30 On obtient 0,31 g de produit qu'on dissout dans 5 ml
d'éthanol, on traite la solution avec 0,109 ml (0,96 mmole)
d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique, on ajoute 5 ml
d'éther diisopropylique et on filtre le précipité.
On obtient ainsi 0,387 g de produit sous forme de solide
35 blanc.
Point de fusion : 292-293 °C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les
propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "HBr" désigne un bromhydrate et "ox" désigne un oxalate, ou éthanedioate ; le rapport molaire acide:base est indiqué en regard.

Tableau



N°	X	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Sel	F (°C)
1	O	0	H	H	Cl	H	H	-	109-110
2	O	0	H	H	Br	H	H	-	115-116
3	O	0	H	H	CH ₃	H	H	-	92-93
4	O	0	H	H	OCH ₃	H	H	-	83,5
5	O	0	H	H	H	H	H	HBr 1:1	239-240
6	O	0	H	H	NO ₂	H	H	-	98
7	O	0	H	H	F	H	H	-	66-68
8	NH	0	H	H	H	H	H	HBr 1:1	229-231
9	O	1	H	H	H	H	H	HBr 1:1	175,5-176
10	NCH ₃	0	H	H	H	H	H	HBr 1:1	206-207
11	O	0	H	H	C ₆ H ₅	H	H	HBr 1:1	292-293
12	O	0	Br	H	H	H	H	-	87-88
13	O	0	CH ₃	H	H	H	H	ox 1:1	164-166
14	O	0	H	CH ₃	H	H	H	ox 1:1	164-166
15	O	0	H	OCH ₃	H	H	H	ox 1:1	152-154
16	O	0	H	CF ₃	H	H	H	ox 1:1	95-96
17	O	0	H	OCH ₂ O		H	H	-	123-124
18	O	0	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	-	130-131
19	O	0	H	F	F	H	H	ox 1:1	171-173
20	O	0	H	Cl	Cl	H	H	ox 1:1	174-178
21	O	0	H	H	OCF ₃	H	H	ox 1:1	204-205
22	O	0	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	ox 1:1	202-203
23	O	0	H	H	OC ₆ H ₅	H	H	-	107-108

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leurs propriétés thérapeutiques.

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiques contenant la sous-unité $\alpha 7$, selon les méthodes décrites par Marks et Collins, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* (1982) **22** 554 et Marks et al., *Mol. Pharmacol.* (1986) **30** 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot, et on centrifuge le surnageant à 8000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 g pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 μ l de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 μ l de [3 H] α -bungarotoxine 1 nM dans un volume final de 250 μ l de tampon HEPES 20 mM à 0,05% de polyéthylèneimine. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à 1 μ M final ; la liaison non spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison

spécifique de [³H]α-bungarotoxine, puis on calcule la CI₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI₅₀ des composés de l'invention les plus affins se
5 situent entre 0,04 et 0,5 µM.

Les résultats des essais qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands pour les sous-unités α, du récepteur nicotinique.

10

Ces résultats suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central ou du système gastro-
15 intestinal.

Au niveau du système nerveux central ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie
20 d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MID).

25 Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

30 Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux.

Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques
35 de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzo-diazépines.

Au niveau du système gastro-intestinal les composés de l'invention pourraient être utiles dans le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du syndrome du côlon irritable et de l'obésité.

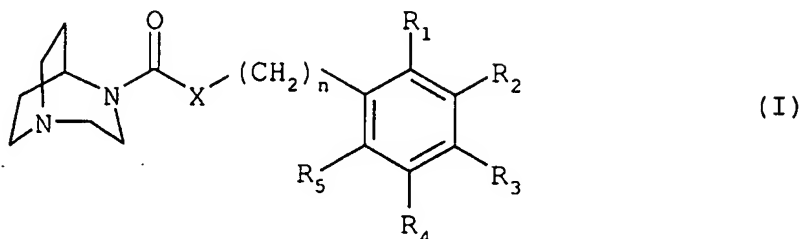
5

A cet effet les composés de l'invention peuvent être présentés sous toutes formes de compositions appropriées à l'administration entérale, parentérale ou transdermique, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions
10 ou solutions buvables ou injectables telles que sirops ou ampoules, timbres transdermiques ("patch"), etc, associés à des excipients convenables, et dosés pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg/kg.

Revendications.

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



10 dans laquelle

X représente un atome d'oxygène ou un groupe de formule NZ
dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe
(C₁-C₆)alkyle,

n représente le nombre 0, 1 ou 2, et

15 R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent chacun, indépendamment l'un
de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe
trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy,
(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, phénoxy ou phényle
éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe
20 trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle ou
(C₁-C₆)alcoxy, ou bien encore R₂ et R₃ forment ensemble un
groupe de formule -OCH₂O- ou -CH₂CH₂CH₂CH₂-,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

25 2. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé
selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle
contient un composé selon la revendication 1, associé à un
30 excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00697

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/08 A61K31/551 A61P25/00 //(C07D471/08,243:00,
221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	B.R. DE COSTA ET AL.: "Synthesis and evaluation of conformationally restricted N-'2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl'-N-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines at sigma receptors. 2. Piperazines, bicyclic amines, bridged bicyclic amines, and miscellaneous compounds." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 36, no. 16, 1993, pages 2311-2320, XP002125229 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 cited in the application table III	1,2
A	EP 0 235 878 A (BEECHAM) 9 September 1987 (1987-09-09) page 10, line 25 - line 34; claim 1	1,2

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2000

Date of mailing of the international search report

27/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00697

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 235878 A	09-09-1987	AU 603350 B	15-11-1990
		AU 6756787 A	23-07-1987
		DK 17787 A	17-07-1987
		JP 62209077 A	14-09-1987
		NZ 218934 A	26-04-1990
		PT 84105 A,B	01-02-1987
		US 4797387 A	10-01-1989
		ZA 8700274 A	25-11-1987
<hr/>			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No

PCT/FR 00/00697

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D471/08 A61K31/551 A61P25/00 //(C07D471/08,243:00,221:00)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	B.R. DE COSTA ET AL.: "Synthesis and evaluation of conformationally restricted N-'2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl!-N-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines at sigma receptors. 2. Piperazines, bicyclic amines, bridged bicyclic amines, and miscellaneous compounds." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 36, no. 16, 1993, pages 2311-2320, XP002125229 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 cité dans la demande tableau III <div style="text-align: center;">— — — — — — / —</div>	1,2
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités: <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center;">8 juin 2000</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center;">27/06/2000</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center;">Alfaro Faus, I</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/00697

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>EP 0 235 878 A (BEECHAM) 9 septembre 1987 (1987-09-09) page 10, ligne 25 - ligne 34; revendication 1 -----</p>	1,2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/00697

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 235878 A	09-09-1987	AU 603350 B	15-11-1990
		AU 6756787 A	23-07-1987
		DK 17787 A	17-07-1987
		JP 62209077 A	14-09-1987
		NZ 218934 A	26-04-1990
		PT 84105 A,8	01-02-1987
		US 4797387 A	10-01-1989
		ZA 8700274 A	25-11-1987
